

**Отзыв на автореферат диссертации
Хабибрахманова Айдара Назимовича
на тему «Клинико-молекулярная характеристика дисфункции
нервно-мышечных синапсов и активности
ацетилхолинэстеразы при боковом амиотрофическом склерозе
у человека и в модели на животных», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 3.1.24 – Неврология, 1.5.5 – Физиология
человека и животных.**

Одной из задач современной медицины является борьба с неуклонно растущей заболеваемостью нейродегенеративными заболеваниями. В связи с чем исследования в данной области акцентированы на улучшении понимания механизмов их развития, ранней диагностике с использованием биомаркеров, и разработке современных подходов к терапии. К таким заболеваниям, в том числе, относится и боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное нейродегенеративное заболевание с поражением двигательных нейронов.

Рассматриваемая работа посвящена оценке клинико-молекулярных характеристик экспрессии синаптических белков и активности ацетилхолинэстеразы при БАС у человека и в модели на животных. В работе изучается экспрессия белков нервно-мышечного синапса на досимптомной и симптомной стадиях развития БАС в моделях на мышах, а также возможность исследования активности ацетилхолинэстеразы в плазме крови и слюне в качестве потенциального биомаркера заболевания у человека.

В диссертационном исследовании использовался метод иммунофлуоресценции с конфокальной микроскопией, спектрофотометрический метод, клинико-неврологический метод с использованием современных диагностических критериев БАС, функциональных шкал, систем стадирования, а также метод моделирования БАС с использованием наиболее изученных и широко известных трансгенных SOD1- и FUS-моделей.

Впервые был осуществлен анализ экспрессии ряда ключевых синаптических белков, вовлеченных в процессы секреции, рецепции и гидролиза ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе на досимптомной и симптомной стадиях развития БАС на двух моделях заболевания с использованием трансгенных мышей. Активность ацетилхолинэстеразы плазмы и слюны была измерена у пациентов с БАС с оценкой

клинических характеристик. В экспериментальной части установлено, что экспрессия таких пресинаптических белков, как SNAP-25 и синапсин-1 изменяется разнонаправленно, в виде снижения экспрессии данных белков в SOD1-модели и повышения в FUS-модели. В клиническом исследовании было установлено, что рутинное измерение активности ацетилхолинэстеразы в плазме крови не выявляет значимых изменений, несмотря на изменение экспрессии ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе. Однако достоверно повышается активность в слюне у пациентов с БАС.

Диссертационная работа имеет практическую и теоретическую значимость. Полученные данные как об экспрессии синаптических белков в двух трансгенных моделях, так и об активности ацетилхолинэстеразы слюны в подгруппах пациентах с БАС, существенно дополняют представление о гетерогенности БАС, как на клиническом, так и на молекулярном уровне. Выявленные молекулярные изменения нервно-мышечного синапса могут объяснить наличие клинического и электрофизиологического миастенического феномена, наблюдаемого у некоторых пациентов с БАС, в основе которого, очевидно, лежит нарушение синаптической передачи в нервно-мышечном синапсе. Автором предлагается применять измерение активности ацетилхолинэстеразы слюны у пациентов с изолированными бульбарными нарушениями для раннего подтверждения БАС, что может положительно сказаться на качестве оказываемой таким пациентам медицинской помощи.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Объем данных, методы исследования и методы статистической обработки соответствуют задачам и позволяют обосновать сделанные выводы. Результаты исследования отражены в выводах и положениях, выносимых на защиту. Замечаний по автореферату нет. Иллюстрации и таблицы информативны.

Основные результаты диссертационной работы доложены на всероссийских и международных конференциях, и представлены в 16 опубликованных печатных работах, в числе которых 7 – научные статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации, а также входящих в международные базы данных Scopus и Web of Science.

Таким образом, диссертационная работа Хабибрахманова Айдара Назимовича «Клинико-молекулярная характеристика дисфункции нервно-мышечных синапсов и активности ацетилхолинэстеразы при боковом амиотрофическом склерозе у человека и в модели на животных» является самостоятельной и завершенной научно-квалификационной работой, и содержит решение научной задачи – изучение экспрессии синаптических белков нервно-мышечного синапса и активности ацетилхолинэстеразы при БАС у человека и на моделях заболевания на животных, что имеет значение для неврологии и физиологии. Данная диссертационная работа отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология и 1.5.5 – Физиология человека и животных (медицинские науки).

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, доцент

«12» сентября 2024 г.



Умрюхин Алексей Евгеньевич



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон: +7 (495) 609-14-00;

Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru

Адрес в сети интернет: <https://sechenov.ru/>